



## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

2017/2018

António Delmar Neto Correia Teixeira da Silva

Disseção aórtica aguda em síndromes da via canónica do TGF- $\beta$

março, 2018

FMUP

António Delmar Neto Correia Teixeira da Silva  
Disseção aórtica aguda em síndromes da via canónica do TGF- $\beta$

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Medicina / Cardiologia**

**Tipologia: Revisão**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:**  
**Professor Doutor Manuel Joaquim Vaz da Silva**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:**  
**Revista Portuguesa de Cardiologia**

março, 2018

**FMUP**

Eu, António Delmar Neto Correia Teixeira da Silva, abaixo assinado, nº mecanográfico 201104865, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19 / 3 / 2018

Assinatura conforme cartão de identificação:

António Delmar Neto Correia Teixeira da Silva

NOME

António Delmar Neto Correia Teixeira da Silva

NÚMERO DE ESTUDANTE

201104865

E-MAIL

adncts1993@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Medicina / Cardiologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO

Dissecção aórtica aguda em síndromes da via canónica do TGF-B

ORIENTADOR

Professor Doutor Manuel Joaquim Vaz da Silva

COORDINADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/3/2018

Assinatura conforme cartão de identificação:

António Delmar Neto Correia Teixeira da Silva

## **Disseção aórtica aguda em síndromes da via canónica do TGF- $\beta$**

## **Acute aortic dissection in syndromes of the canonical TGF- $\beta$ pathway**

António Delmar Neto Correia Teixeira da Silva

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto / Centro Hospitalar de São João

Porto, Portugal

Correspondência: Rua dos Patrícios em Lisboa, nº10, 3880-382 Ovar

Contacto: (+351 917024120)

Email: [adncts1993@gmail.com](mailto:adncts1993@gmail.com)

## Resumo

A disseção aguda da aorta é um evento que põe em risco a vida com uma alta taxa de mortalidade. O diagnóstico rápido e o tratamento adequado é fundamental para a sobrevivência e a prevenção de complicações graves. A dor súbita e intensa no torax, hipotensão e síncope que acompanham a sua apresentação inicial, podem mimetizar a clínica do enfarte agudo do miocárdio ou do tromboembolismo pulmonar.

O objetivo deste trabalho é o de proceder a uma revisão sobre o aneurisma/disseção aórtica aguda, associada às síndromes de Marfan, Loeys Dietz e de Shprintzen-Goldberg. A mutação nos genes da cascata do TGF- $\beta$  e/ou as suas ações está implicada na patologia aórtica subjacente.

A Síndrome de Marfan é uma doença autossômica dominante (mutação no gene que codifica a fibrilina-1), com uma prevalência de 1/20.000 indivíduos. O diagnóstico baseia-se nos critérios de Ghent revistos. As manifestações cardiovasculares são as principais responsáveis pela morbidade e mortalidade que podem ser controladas com mudanças no estilo de vida, terapêutica farmacológica e cirurgia de reparação da raiz da aorta.

A síndrome de Loeys-Dietz é autossômica dominante, associada a mutações nos genes TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3 (tipo I a V). Caracteriza-se pela tríade de hipertelorismo, fenda palatina e/ou úvula bífida e aneurismas aórticos e/ou arteriais acompanhados de tortuosidades. A síndrome de Shprintzen-Goldberg caracteriza-se por craniossinostose, *habitus* corporal marfanóide e deficiência intelectual; associa-se a mutações no gene SKI (autossômica dominante). Deteção precoce de aneurismas e terapêutica farmacológica e/ou cirúrgica profiláticas são importantes.

Palavras-chave: Disseção aguda da aorta; Síndrome de Marfan; Síndrome de Loeys Dietz; Síndrome de Shprintzen-Goldberg; TGF- $\beta$ ; Fibrilina-1; TGFBR1; TGFBR2; SMAD3; TGF- $\beta$ 2; TGF- $\beta$ 3; SKI

## Abstract

Acute aortic dissection is a life-threatening event with a high mortality rate. Rapid diagnosis and appropriate treatment is fundamental for the survival and prevention of serious complications. The sudden and severe pain in the chest, hypotension, and syncope accompanying its initial presentation may mimic the acute myocardial infarction or pulmonary thromboembolism clinic.

The aim of this work is to review the acute aortic dissection/aneurysm associated with the Marfan, Loeys Dietz and Shprintzen-Goldberg syndromes. The mutation in TGF- $\beta$  pathway genes and / or their actions is implicated in the underlying aortic pathology.

Marfan syndrome is an autosomal dominant disease (mutation in the gene encoding fibrillin-1), with a prevalence of 1 / 20,000 individuals. The diagnosis is based on the revised Ghent criteria. Cardiovascular manifestations are primarily responsible for morbidity and mortality that can be controlled with changes in lifestyle, pharmacological therapy, and surgical repair of the aortic root.

Loeys-Dietz syndrome is autosomal dominant, associated with mutations in the genes TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3 (type I to V). It is characterized by a triad of hypertelorism, cleft palate and / or bifid uvula and aortic and / or arterial aneurysms accompanied by tortuosities. The Shprintzen-Goldberg syndrome is characterized by craniosynostosis, marfanoid body *habitus* and intellectual disability; is associated with mutations in the SKI gene (autosomal dominant). Early detection of aneurysms and prophylactic pharmacological and / or surgical therapy are important.

Keywords: Acute aortic dissection; Marfan syndrome; Loeys Dietz syndrome; Shprintzen-Goldberg syndrome; TGF- $\beta$ ; Fibrilina-1; TGFBR1; TGFBR2; SMAD3; TGF- $\beta$ 2; TGF- $\beta$ 3; SKI

### **Lista de Abreviaturas/Acrónimos**

SMAD3 - Mothers against decapentaplegic homolog 3

SKI - SKI proto-oncogene (Sloan-Kettering Institute)

TGF- $\beta$  - transforming growth factor beta

TGFBR1 - Transforming growth factor beta receptor I

TGFBR2 - Transforming growth factor beta receptor II

TGF- $\beta$ 2 - Transforming growth factor-beta 2

TGF- $\beta$ 3 - Transforming growth factor beta-3



## Índice

Introdução	6
Materiais e Métodos	8
TGF- $\beta$	8
Síndrome de Marfan	10
Genética e prevalência	10
Manifestações e diagnóstico	10
Terapêutica	11
Síndrome de Loeys Dietz	13
Genética e prevalência	13
Manifestações	13
Diagnóstico e terapêutica	16
Síndrome de Shprintzen-Goldberg	21
Genética e prevalência	21
Manifestações e diagnóstico	21
Terapêutica	24
Conclusão	25
Agradecimentos	27
Bibliografia	28
Anexo	35
Normas da Revista Portuguesa de Cardiologia	35
Apêndice	37
Lista de Figuras	37
Lista de Tabelas	40

## Introdução

A disseção aguda da aorta é um evento que põe em risco a vida com uma alta taxa de mortalidade após a instalação dos sintomas (50% nas primeiras 48 horas) em doentes não tratados. O seu diagnóstico rápido e tratamento adequado é vital para aumentar a sobrevivência do paciente e prevenir complicações graves. Os sintomas da disseção aórtica aguda incluem dor súbita e severa no torax, hipotensão, síncope e podem imitar enfarte agudo do miocárdio ou embolismo pulmonar (Tabelas 5 e 6). A idade avançada, género masculino, história de hipertensão arterial e a presença de aneurisma aórtico conferem maior risco. Todavia, os pacientes com distúrbios genéticos do tecido conjuntivo, como síndrome de Marfan, Loeys Dietz ou Shprintzen-Goldberg, e os pacientes com válvulas aórticas bicúspides apresentam risco aumentado de disseção aórtica numa idade muito mais jovem.

Nesta revisão vão ser abordadas as disseções aórticas agudas em doenças associadas a mutações nos agentes incluídos na via canónica do TGF- $\beta$ , nomeadamente síndrome de Marfan, síndrome Loeys-Dietz e síndrome Shprintzen-Goldberg. Em virtude da disseção aguda da aorta colocar os pacientes com estas síndromes, em risco iminente de vida, esta é a complicação mais temida. Este facto é tanto mais marcante em pacientes jovens, com fenótipos frustrantes onde a disseção pode passar despercebida entre a lista de diagnósticos em contexto de urgência, dado a sua baixa probabilidade de ocorrer nessas idades. Tal tem a ver com a fragilidade que ocorre na parede da aorta, quando esta via de sinalização TGF- $\beta$  sofre alterações, que por sua vez se traduzem em alterações histológicas que a fragilizam.

É importante salientar que nem todas as doenças aqui descritas têm critérios clínicos de diagnósticos e perante casos com fenótipo frustrante não permitem o diagnóstico exato, devendo por isso recorrer-se aos testes genéticos moleculares.

Este artigo de revisão procura salientar os aspetos mais distintos e comuns destas síndromes, que com alguma frequência levam à disseção aórtica aguda, os critérios de diagnóstico, manifestações clínicas e abordagens terapêuticas desta complicação cardiovascular tão relevante e tão letal.

## Material e Métodos

A presente monografia foi feita com base numa pesquisa bibliográfica utilizando as bases de dados PubMed, Scopus e ISI Web of Science. A pesquisa foi feita com diferentes combinações de termos MeSH (Marfan Syndrome, Loeys Dietz syndrome, Shprintzen-Goldberg syndrome, Acute aortic dissection, TGF- $\beta$ , Profilatic Aortic Root Replacement, Ghent Criteria, Beta Blockers), com procura por nomes de autores e artigos, sem restrição por tipo de artigo ou ano de publicação.

## TGF- $\beta$

A via de sinalização do TGF-  $\beta$  está inerente à patogénese de várias doenças do tecido conjuntivo, após a descoberta da fibrilina-1 que é um dos componentes das microfibrilas da matriz extracelular, que regula a homeostasia do TGF- $\beta$ . Para além da função estrutural, interagindo com a elastina, colágeno e outros componentes da matriz, a fibrilina-1 liga-se à proteína de ligação do fator latente de crescimento transformante (LTBP), do grande complexo latente (LLC), da matriz extracelular regulando assim a libertação de TGF- $\beta$  e, portanto, a biodisponibilidade do ligando TGF- $\beta$ <sup>1</sup>. A síndrome de Marfan resulta de mutações no gene da fibrilina-1 que levam à sua deficiência que afeta a segmentação dos grandes complexos latentes, que se traduz numa *up-regulation* da via do TGF- $\beta$  nos pacientes com Marfan<sup>2</sup>.

Sem a ocorrência desta mutação, o ligando de TGF- $\beta$  é libertado do grande complexo latente e liga-se aos recetores de proteína cinase serina/treonina, TGFBR1 e TGFBR2. A ligação ao TGFBR2 e a fosforilação do TGFBR1 resulta na ativação da cascata de sinalização canónica a jusante (Figura 1). Os SMADs regulados por estes recetores (R-SMADs; SMAD2 ou SMAD3) são recrutados e fosforilados

formando o complexo SMAD4. Depois do complexo SMAD4/R-SMAD ser translocado para o núcleo inicia-se a transcrição dos genes alvo do TGF- $\beta^3$ . Através do *feedback* negativo na via do TGF- $\beta$ , a proteína SKI liga-se ao complexo SMAD4 / R-SMAD evitando a translocação nuclear e a transcrição do gene alvo TGF- $\beta$ . Na síndrome Loeys-Dietz ocorrem mutações com perda de função nos genes que codificam os ligandos do TGF- $\beta$  (TGFB2, TGFB3), recetores (TGFB1, TGFB2) ou o efetor intracelular a jusante (SMAD3). Estas mutações com perda de função no gene culminam num aumento da sinalização do TGF-  $\beta^{4,5,6,7}$ .

A síndrome Shprintzen-Goldberg resulta de mutações no gene SKI, que impedem o recrutamento dos co-repressores transcripcionais, devido à deficiência no domínio SKI que interage com o complexo SMAD4 / R-SMAD. Tal como nas outras síndromes foi observado um aumento do TGF- $\beta^{57}$  (Figura 1).

## **Síndrome de Marfan**

- **Genética e prevalência**

A síndrome de Marfan é causada por mutações no gene que codifica a fibrilina 1, um dos principais elementos das microfibrilas extracelulares do tecido conjuntivo<sup>9</sup>. Apresenta-se como uma doença de transmissão autossômica dominante, caracterizada por elevada penetrância, com elevado grau de heterogeneidade<sup>10</sup>. Conta com uma prevalência estimada de 1 em 20.000 indivíduos independentemente do gênero. Estas mutações provocam liberação de enzimas degradantes da matriz que leva à elastólise, calcificação de fibras e inflamação. A progressão dessas mudanças patológicas culmina na formação de aneurisma e mais tarde disseção aórtica<sup>11</sup>. A fibrilina-1 regula a ativação e sinalização do TGF- $\beta$ , e a sua deficiência traduz-se num excesso de TGF- $\beta$ , o que contribui para as manifestações pleiotróficas da síndrome incluindo dilatação e disseção da raiz aórtica<sup>12,13</sup>.

- **Manifestações e diagnóstico**

Esta síndrome afeta tipicamente os tecidos cardiovascular, esquelético e ocular. As manifestações cardiovasculares incluem prolapso da válvula mitral, dilatação da aorta e disseção aórtica. Outras manifestações incluem subluxação do cristalino, membros desproporcionalmente longos, sinal do polegar e do punho (Figura 2) pectus excavatus ou carinatum e ectasia dural. A prevalência da disseção de tipo A, entre pacientes com síndrome de Marfan aos 60 anos de idade é de aproximadamente 50%<sup>14</sup> (Figura 4 e 5; Tabelas 4, 7.1 e 7.2). A principal causa de morte é o colapso cardiovascular devido a disseção aórtica, ruptura e tamponamento pericárdico. O prognóstico e o desfecho clínico para pessoas com síndrome de Marfan melhorou nestas últimas 3 décadas, em parte devido aos avanços médicos e cirúrgicos<sup>15</sup>.

Os critérios da Nosologia de Ghent revistos colocam mais enfoque na ectopia do cristalino, dilatação e disseção da raiz da aorta, bem como, no teste genético de mutações do fibrilina 1 (Tabelas 3.1 e 3.2). É de realçar que em indivíduos com idade inferior a 20 anos estes critérios devem ser utilizados com precaução, dado que, com o avançar da idade podem surgir outras características. Sendo que, para estes indivíduos com características típicas da síndrome, mas que não cumprem os critérios de diagnóstico, criou-se outras categorias, entre as quais: *Doenças do tecido conjuntivo não específicas*, quando o *score* sistémico é inferior a 7 e/ou o diâmetro da raiz é borderline (*Z score* inferior a 3), na ausência de mutação fibrilina 1. *Potencial síndrome de Marfan*, quando é identificada a mutação da fibrilina 1, num caso esporádico ou familiar mas com o *Z score* inferior a 3<sup>16</sup>.

- **Terapêutica**

O objetivo atual da terapia médica para complicações cardiovasculares da síndrome consiste em diminuir a taxa de dilatação da raiz aórtica e uso de cirurgia profilática para prevenir a disseção, uma vez atingida a marca dos 50 mm na raiz da aorta ou uma taxa de crescimento superior a 10 mm por ano<sup>17</sup> (Tabela 7.3). Os  $\beta$ -bloqueadores são o *gold standard* para prevenção e tratamento dos pacientes com a síndrome, mesmo em crianças, que requerem titulação para obter uma frequência cardíaca, após um esforço submáximo inferior a 100 batimentos/minuto com idade superior a 5 anos. Estudos recentes mostraram que o losartan previne e possivelmente reverte a dilatação da raiz aórtica em seres humanos, enquanto os bloqueadores dos canais de cálcio podem exigir uso cauteloso<sup>18,19,20</sup>. Estudos feitos com IECAs mostram uma melhoria da distensibilidade aórtica associada a uma menor taxa de dilatação aórtica<sup>21</sup> (Tabela 2).

Estudos mostram melhores taxas de sobrevida nos doentes submetidos a cirurgia profilática comparativamente à cirurgia em contexto disseção da aorta ascendente<sup>22</sup>. Num cenário de cirurgia

urgente, para correção de síndrome aórtico agudo, a taxa de sobrevida é de 20%, dos quais 10% são fatais. Há indicação para abordagem cirúrgica profilática em indivíduo com diâmetro da raiz da aorta superior a 50mm, um rácio de crescimento aórtico superior a 1,5 ou rácio do diâmetro da raiz da aorta e da aorta descendente superior a 2 (Tabela 7). Caso o indivíduo se apresente com um diâmetro da raiz aórtica superior a 45 mm, com elevado risco de disseção (história familiar de disseção aórtica, crescimento do diâmetro da raiz da aorta > 10 mm/ano, regurgitação aórtica moderada ou grave, regurgitação mitral grave, antes de ser submetido a cirurgia *major* não cardiovascular e mulheres que planeiam engravidar) deve também ser submetido a cirurgia profilática<sup>23</sup> (Figura 6).

A utilização profilática da cirurgia de Bentall nestes casos, proporcionou uma melhoria da sobrevida de 98%, e este tipo de abordagem reúne muita aceitação. Esta cirurgia consiste na substituição da válvula aórtica, raiz e aorta ascendente proximal por uma prótese de Dacron que incorpora uma válvula mecânica<sup>24</sup>. Contudo o risco de endocardite e a necessidade de hipocoagulação, para o resto da vida, bem como, complicações que daí advêm são factores negativos, que se repercutem na qualidade de vida do doente. Recentemente David et al apresentaram uma abordagem que permite manter a válvula nativa, a qual foi refinada ao longo do tempo para garantir uma função valvular ideal. Os resultados a curto e médio prazo foram positivos, e este procedimento surgiu como uma nova opção em pacientes adequados a este quadro clínico<sup>25</sup>. Mesmo após a terapêutica médica e cirúrgica profilática da raiz aórtica, outros segmentos aórticos continuam a ser fonte de formação de aneurisma aórtico e disseção tardia (quer do tipo A, quer do tipo B – Figura 4), pelo que, se torna fundamental o seguimento do doente<sup>26</sup> (Figura 6).



## Síndrome de Loeys Dietz

- **Genética e prevalência**

A síndrome de Loeys-Dietz é uma doença do tecido conjuntivo de transmissão autossômica dominante. Descrita pela primeira vez em 2005, esta ocorre por mutações em qualquer um dos dois genes que codificam as subunidades do recetor TGF- $\beta$ . Isto é, TGFBR1 ou TGFBR2, causando síndrome Loeys-Dietz de tipo 1 ou tipo 2, respetivamente<sup>4</sup>. À muito pouco tempo, mostrou-se que mutações nos genes (que codificam o efector de sinalização TGF- $\beta$ ) SMAD3 ou (o ligando do TGF- $\beta$ ) TGF- $\beta$ 2 ou TGF- $\beta$ 3 também podem causar a síndrome de Loeys-Dietz tipo 3, tipo 4 e tipo 5, respetivamente<sup>5</sup>. Esta síndrome é caracterizada por uma tríade de hipertelorismo, úvula bífida ou fenda palatina, e tortuosidade arterial com aneurisma aórtico e disseção<sup>4</sup>. A sua prevalência é desconhecida, mas supõem-se que está entre a síndrome de Marfan com 1/20.000 e a síndrome vascular de Ehlers-Danlos com 1/250.000<sup>27</sup>. Os pacientes portadores da síndrome podem não apresentar características craniofaciais relevantes, embora a maioria tenha tortuosidade arterial, sobretudo na cabeça e pescoço, bem como, risco de anemia e disseção em toda a árvore arterial<sup>28</sup>. (Tabela 9.1)

- **Manifestações**

Ao contrário da síndrome de Marfan os portadores da síndrome de Loeys-Dietz não apresentam crescimento excessivo dos ossos longos ou cristalino ectópico. Contudo existem manifestações comuns entre ambas, tais como, aneurisma aórtico, aracnodactilia, deformidade do *pectus*, ectasia dural ou escoliose<sup>29</sup>. Os achados cutâneos como a pele aveludada, a pele translúcida e hematomas com grande facilidade são característicos de quase todos os pacientes com síndrome de Loeys-Dietz do tipo 2 e um terço dos pacientes do tipo 1. Estes achados, também podem ser observados na síndrome vascular de

Ehlers-Danlos. Quer na síndrome de Loeys-Dietz tipo 2, quer na síndrome vascular de Ehlers-Danlos, pode ocorrer ruptura espontânea de órgãos (baço, intestino e útero)<sup>28</sup>. Pelo que, o diagnóstico clínico da síndrome de Loeys-Dietz deve ser confirmado através de testes genéticos moleculares<sup>29</sup>.

Os aneurismas da raiz da aorta atingem 98% dos pacientes com a síndrome e que 67% morrem com disseção da aorta torácica, que constitui a principal causa de morte, seguida da disseção da aorta abdominal com 22% e hemorragia cerebral com 7%<sup>28</sup>. A tortuosidade arterial é uma característica ímpar da síndrome de Loeys-Dietz que, permite distinguir das demais, e existe um maior acometimento das artérias carótidas extracranianas e das artérias vertebrais<sup>30</sup>.

É bom reforçar que ocorrem aneurismas nas artérias da cabeça, do pescoço e dos ramos das artérias abdominais, em cerca de 20% dos portadores<sup>28</sup>. Outras anomalias cardiovasculares, mais raras foram relatadas, entre as quais se destacam: aneurismas da artéria coronária, da artéria pulmonar e do *ductus arteriosus*. Foi demonstrado uma associação desta síndrome com anomalias cardíacas congênitas como: *ductus arteriosus* persistente, válvulas aórtica e pulmonar bicúspides, prolapso da válvula mitral e comunicação interauricular<sup>4</sup>. Ao comparar as alterações dos síndrome de Marfan e de Loeys-Dietz, conclui-se que este último tem um risco de disseção aórtica superior com ocorrência em idades mais jovens e para diâmetros menores, com esperança média de vida a rondar os 26 anos<sup>28</sup>.

Existe uma ligação entre a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos e a gravidade das malformações craniofaciais manifestadas. As malformações craniofaciais múltiplas são um achado frequente nesta síndrome, sendo as mais comuns o hipertelorismo, fenda palatina e úvula bífida. Podem surgir outras malformações mais distintas, como a hipoplasia malar em 60% ou craniossinostose malar em 48% dos casos. Para quantificar a gravidade destas malformações e correlacionar com os eventos cardiovasculares adversos utiliza-se o índice de gravidade craniofacial. Este *score* varia de 0 a 11 e, é baseado no grau de hipertelorismo (0, 1 ou 2), craniossinostose (0 ou 3), fenda palatina (0 ou 3) e úvula bífida (0, 1, 2 ou 3). Pacientes com malformações craniofaciais, mais graves, traduzem-se em *scores* mais

elevados que se correlacionam com piores outcomes cardiovasculares<sup>28,31</sup>.

Nesta síndrome existem características únicas, que permitem-na distinguir da síndrome de Marfan tais como: hipertelorismo, úvula bífida, fenda palatina, instabilidade da coluna cervical, pé boto, hiper mobilidade articular e aneurismas arteriais generalizados com tortuosidade. Foram relatados escassos casos desta síndrome com cristalino ectópico, contudo, não foi estabelecida uma associação, que prove a ligação deste ao fenótipo da síndrome<sup>4</sup>.

A síndrome de Loeys-Dietz pode ser classificada do tipo I a V (Tabela 1), dependendo dos sintomas e mutações genéticas, que forma um contínuo clínico (Tabelas 1 e 9). Os primeiros genes a ser identificados, foram respectivamente o TGFBR1 e TGFBR2 responsáveis pelo tipo I e II<sup>4</sup>. Clinicamente o tipo I, apresenta alterações craniofaciais, ao contrário do tipo II onde não foram observadas estas malformações, mas sim alterações cutâneas, como hematomas de aparecimento fácil, pele aveludada e translúcida<sup>32</sup>. Estas mutações afetam o domínio da serine-treonina quinase, que leva à perda de função e afeta a sinalização a jusante<sup>3</sup>.

Nos últimos anos, comprovou-se que mutações nos genes SMAD3, TGF- $\beta$ 2 e TGF- $\beta$ 3 causam de modo respetivo a síndrome de Loeys-Dietz tipo III, IV e V<sup>5,6,7</sup>. Os pacientes, com mutação de TGF $\beta$ 2 tem manifestações cardiovasculares frustres, em comparação com os outros tipos, embora, ainda não existam casos suficientes para caracterizar no clínico mais completo<sup>33</sup>. Existe uma *upregulation* da via do TGF- $\beta$  no tecido aórtico exibido pelo aumento da deposição nuclear de pSMAD2, facto que também é observado nas paredes aórticas dos doentes com síndrome de Marfan<sup>34</sup>.

Em 2015 foi descrito, outro ligando do TGF- $\beta$ , o TGF $\beta$ 3 que também desempenha um papel nos aneurismas e dissecções da aorta síndrômica. Os portadores desta mutação apresentam características cardiovasculares típicas que incluem: aneurismas e dissecções da aorta descendente e aorta abdominal, patologia da válvula mitral, desde prolapso da válvula mitral ligeiro, a regurgitação grave por rutura de cordas tendinosas.

As anomalias craniofaciais leves, como: retrognatia, palato arqueado e dolicocefalia estão presentes nos portadores desta mutação. Há casos, reportados de hipertelorismo, úvula bífida, instabilidade da coluna cervical e pé boto<sup>7</sup>.

Em 2011, o efetor intracelular a jusante da via TGF- $\beta$ , SMAD3, foi reportado por ter um papel patogénico crucial nos aneurismas da aorta abdominal. Os portadores desta mutação apresentam osteoartrite de início precoce, característica essa exclusiva desta mutação e que permite distinguir dos traços fenotípicos sobrepostos com a síndrome de Marfan. Estes, também contam com a degeneração do disco intervertebral, perda progressiva de cartilagem articular e osteocondrite dissecante. Estas anomalias articulares atingem pacientes jovens (à idade de 12 anos), que manifestam também degradação do disco lombar e cervical. O hipertelorismo, fenda palatina ou úvula bífida incluem algumas características craniofaciais, a hiper mobilidade articular e deformidades do esterno, bem como, alterações cutâneas incluindo estrias ou pele aveludada, também podem estar presentes. Nestes pacientes, os aneurismas ocorrem sobretudo ao nível dos seios de Valsalva embora, se possam estender às restantes porções da aorta. Este tipo de atingimento enquadra-se no espectro dos restantes tipos desta síndrome, até mesmo com a presença de tortuosidade arterial e malformações cardiovasculares congénitas<sup>5,6,36</sup> (Tabela 8).

- **Diagnóstico e terapêutica**

Vários estudos mostraram o papel do losartan no tratamento médico de distúrbios do tecido conjuntivo ligados às vias do TGF- $\beta$ , apresentando uma diminuição do crescimento do aneurismas aórticos nesta população<sup>37</sup> (Tabela 2). Isto levou, a uma diminuição das intervenções para correção de aneurismas na infância, conseguindo adiar até ao início e mesmo meio da idade adulta<sup>38</sup>. Baseados em estudos realizados em pacientes com Marfan, o tratamento médico da síndrome de Loeys-Dietz consiste

sobretudo nos bloqueadores-beta<sup>39</sup>. Dado os efeitos pleotróficos na via do TGF- $\beta$ , os antagonistas dos recetores da angiotensina (ARAs), são frequentemente utilizados em conjunto com os  $\beta$ -bloqueadores, pois há indícios que podem ajudar a diminuir a taxa de dilatação da raiz da aorta<sup>40</sup>.

Apesar do seguimento destes pacientes medicados, o desenvolvimento e a progressão dos aneurismas exige pelo menos, uma reparação cardior torácico ou vascular, sendo que a maioria dos portadores necessita de múltiplas intervenções cirúrgicas<sup>41</sup>. A cirurgia aberta tem elevado sucesso e taxas de durabilidade, razão pela qual é considerada a abordagem *standard* em pacientes com doenças do tecido conjuntivo<sup>42</sup>. Atualmente a cirurgia profilática aberta, para correção de aneurismas nesta síndrome tem muito melhores resultados que outrora<sup>41</sup>. Mesmo ao usar a estratégia de antecipar a cirurgia para evitar os riscos, 10% dos pacientes tem complicações vasculares fatais<sup>38</sup>.

A utilização de técnicas endovasculares, na patologia da aorta torácica, num coorte de pacientes com doenças do tecido conjuntivo, mostrou alta taxa de sucesso na correção dos aneurismas e baixa mortalidade hospitalar<sup>43</sup>. Já no seguimento de alguns desses, foi reportado 38% de *endoleaks* associados ao procedimento, pelo que esta técnica, não deve ser utilizada actualmente em pacientes com doenças do tecido conjuntivo, dado a alta taxa de reintervenção<sup>43,44</sup>.

É necessário uma boa deteção, vigilância e tratamento precoce, para prolongar a vida dos indivíduos afetados. Todos os indivíduos devem realizar ecocardiografia (Tabela 4), em intervalos frequentes, para monitorizar o estado da raiz da aorta, aorta ascendente e válvulas cardíacas. Tal deve ser efectuado pelo menos uma vez por ano. A intervenção cirúrgica vai depender da dimensão absoluta da aorta (Tabela 7), taxa de progressão, função valvular, gravidade das características não cardíacas, história familiar e do genótipo<sup>45</sup>. Enquanto o síndrome de Marfan, tem um risco aumentado de disseção para dimensões da raiz da aorta superiores a 50 mm, nos portadores com Loeys-Dietz I, II ou III ocorre disseção, para dimensões aórticas superiores a 40 mm e no tipo IV, para dimensões superiores a 50mm<sup>6,28,46</sup>. Devido à ocorrência de disseção para diâmetros menores nestas doenças e dado a baixa

taxa de complicações, associadas à cirurgia de David, esta é recomendada quando as dimensões da aorta se aproximam desses valores. (Tabela 1.2). Este tipo de abordagem cirúrgico está recomendada por não ser necessário terapêutica anticoagulante. A utilização dos bloqueadores  $\beta$  e antagonistas dos recetores da angiotensina é extremamente importante permitindo, alterar a história natural da doença e os limiares para reparação cirúrgica. A cirurgia de David está contra indicada, caso os folhetos apresentem fenestrações e assimetria, nos pacientes instáveis com disseção aórtica aguda, quando a raiz da aorta apresente significativamente aumentada com irregularidades dos folhetos ou válvula aórtica bicúspide com calcificações ou disfunção<sup>47</sup>. Existe indicação cirúrgica, aquando se verifica um rápido crescimento das dimensões da raiz aórtica, superior a 0,5 cm por ano, que conjuntamente com outros fatores poderá levar à decisão de intervenção. Após a correção cirúrgica, pode ocorrer uma dilatação aneurismática distalmente ao enxerto ou no arco aórtico, que está relacionado com a progressão da doença e não, com o procedimento cirúrgico inicial. Deve-se realizar uma ecoardiografia em intervalos de 3 a 6 meses no primeiro ano, após a cirurgia e em intervalos de 6 meses a 1 ano após o primeiro ano cirúrgico<sup>48</sup>. Além da vigilância de imagem e da reparação cirúrgica profilática, outras medidas devem ser utilizadas como, o uso de medicação para baixar a pressão arterial, evitar medicamentos que atuem como estimulantes ou vasoconstritores e restrições de determinado tipo de exercícios (por exemplo do tipo isométrio).

O uso dos beta bloqueadores permitem reduzir o *stress* hemodinâmico na vasculatura, e tem sido o tratamento padrão para pacientes com aneurismas sintomáticos<sup>39</sup>.

Já os bloqueadores dos recetores AT1 da angiotensina, são utilizados, pelos seus efeitos benéficos na cascata de sinalização de TGF- $\beta$ <sup>49</sup>. Estes devem ser utilizados na dose ótima (losartan: 2,0 mg / kg / dia para crianças, 100 mg / dia para adultos)<sup>49</sup>. Perante pacientes portadores desta síndrome sem aneurisma aórtico está indicado a realização de medicação profilática se este: apresentar história familiar da síndrome com aneurisma ou se a mutação em causa já tenha sido reportada com afetação vascular. É importante evitar desportos de competição, contacto, exercício isométrico e fazer exercício

até ao ponto de exaustão para reduzir o *stresse* hemodinâmico.

Outro aspeto a ter em consideração é a obrigatoriedade da realização de exames de imagem (Tabela 4) tais como: angiografia por ressonância magnética ou angiografia por tomografia computadorizada, para aferir a ocorrência de aneurismas em todas as porções da aorta, restante árvore arterial, bem como a presença de tortuosidades. Como tal, exames de imagem devem ser realizados com alguma periodicidade para monitorizar o aparecimento de aneurismas. No início do seguimento do doente deve-se realizar exame de imagem vascular completo que passa a ser de dois em dois anos se não forem identificados aneurismas.

A tortuosidade arterial não tem associação com a predisposição para o desenvolvimento de aneurismas, mas complica a medição e interpretação dos exames de imagem. No entanto, existe uma associação entre o aumento da tortuosidade das artérias vertebrais, medida pela angiografia, por ressonância magnética e um *outcome* aórtico adverso<sup>50</sup>. Foram relatadas dilatações aórticas mínimas ou até mesmo ausência (3,7 – 4,2cm) nas síndromes do tipo I, II, III e IV onde ocorrem disseção do tipo B<sup>5,6,51</sup> e estão relatados casos de um rápido progresso para disseção em poucos dias. Como tal, deve-se fazer uma monitorização agressiva.

Sendo assim torna-se imperativo fazer um seguimento mais exaustivo e mais apertado após disseção aórtica, para avaliar a progressão do crescimento do aneurisma em disseção. Deve-se efetuar exames de imagem pós-disseção aos 1, 3, 6 e 12 meses e depois anualmente.

A cirurgia aberta está indicada mesmo nos aneurismas da aorta descendente, pois a técnica endovascular resulta em falência tardia por dilatação contínua e perfusão do falso lumen. No entanto, a técnica endovascular pode ser utilizada como uma opção temporária para salvaguardar a vida do doente até este, poder ser transferido para um centro de referência com capacidade de realizar correção por cirurgia aberta<sup>52,53</sup>.

O diagnóstico de Loeys-Dietz baseia-se em achados clínicos característicos presentes no paciente

(Tabela 9), em membros da família e confirmação por testes genéticos moleculares.

Embora não existam critérios diagnósticos mínimos estabelecidos, o diagnóstico e testes moleculares devem ser considerados: (1) preponderantemente em pacientes com tríade característica desta síndrome – hipertelorismo, fenda palatina ou úvula bífida e com aneurismas aórticos ou arteriais com tortuosidade<sup>4</sup>; (2) em pacientes com aneurisma aórtico, ou arterial e uma combinação variável das outras manifestações tais como craniossinostose, hematomas, hipermobilidade articular, válvula aórtica bicúspide, *ductus arteriosus* persistente e cardiopatias congénitas<sup>4</sup>; (3) em indivíduos com fenótipo de síndrome de Ehlers-Danlos mas com bioquímica normal de colágeno III<sup>28</sup>, assim como, pacientes com fenótipo tipo síndrome de Marfan que não cumprem os critérios revistos nosológicos de Ghent<sup>54</sup> e por fim, (4) pacientes com história familiar de aneurismas aórticos torácicos autossômicos dominantes, especialmente com acometimento de outras porções da aorta<sup>55</sup>(Tabela 9.2).

Em crianças pequenas, com patologia vascular extensa ou craniofacial grave, quando o percentil 99 da aorta ascendente é ultrapassado e o anel aórtico tem pelo menos 1,8cm deve realizar-se correção cirúrgica profilática<sup>28</sup>. Também quando há crescimento rápido das dimensões aórticas, (mais de 0,5 cm / ano), justifica-se a intervenção cirúrgica. A melhor altura para realizar a correção cirúrgica vai depender do tipo de mutação, história familiar e capacidade de colocar enxerto de tamanho suficiente que permita o crescimento<sup>38,45</sup>.



## Síndrome de Shprintzen-Goldberg

- **Genética e prevalência**

Embora originalmente relatado, como sendo causada por mutações na fibrilina-1, a responsabilidade da síndrome de Shprintzen-Goldberg foi atribuída ao gene SKI que é herdada maioritariamente de maneira autossômica dominante<sup>8,63</sup>. Este gene fornece instruções para a produção de uma proteína que regula a via de sinalização do TGF- $\beta$ . Ao ligar-se a certas proteínas na via intracelular, a proteína SKI bloqueia a sinalização de TGF- $\beta$  (Figura 1). A proteína SKI é encontrada em muitos tipos de células em todo o organismo e parece desempenhar um papel no desenvolvimento de muitos tecidos, incluindo o crânio, outros ossos, pele e cérebro. A proteína alterada não é capaz de bloquear a via de sinalização TGF- $\beta$ , resultando um excesso de sinalização por este último fator. Nem todos os casos de síndrome de Shprintzen-Goldberg são causados por mutações no gene SKI. Outros genes podem estar envolvidos nessa condição e, em alguns casos, a causa genética é desconhecida.

A síndrome de Shprintzen-Goldberg é uma doença rara, multissistêmica do tecido conjuntivo, caracterizada por craniossinostose, alterações esqueléticas com *habitus* corporal marfanóide e deficiência intelectual. Esta síndrome apresenta um fenótipo variável onde os portadores podem apresentar doença de Hirschsprung, dilatação da raiz aórtica entre outras<sup>56,57,58</sup>. Entre as anomalias craniofaciais mais reportadas estão a dolicocefalia, orelhas com baixa implantação, uma grande proeminência da testa, proptose, hipertelorismo, estrabismo divergente, palato arqueado bem como hipoplasia maxilar<sup>56,57</sup>. No que concerne aos achados esqueléticos, os portadores apresentam aracnodactilia, pés planos, deformidade do *pectus*, escoliose e hiper mobilidade articular.

A prevalência da SGS é desconhecida e a quantidade de indivíduos afetados é difícil de determinar, dada a sobreposição fenotípica da síndrome de Shprintzen-Goldberg tanto com, a síndrome de Marfan como com a Síndrome de Loeys-Dietz, o que leva a que muitos casos sejam mal diagnosticados<sup>8,56,58</sup>.

- **Manifestações e diagnóstico**

As características comuns com a síndrome de Marfan incluem aracnodactilia, escoliose e dilatação marcada da raiz da aorta (Tabela 10). Entre as características distintivas, temos a craniossinostose, alterações relacionadas com, o atraso no desenvolvimento dos rins e deficiência intelectual leve a moderada (Tabela 10). As afetações cardíacas são mais comuns e mais graves na síndrome de Marfan do que, na síndrome de Shprintzen-Goldberg. É comum, existir nas duas síndromes anomalias cardíacas ou cerebrais, hipotonia na infância e hérnias umbilicais ou inguinais.

A síndrome de Shprintzen-Goldberg tem semelhanças com a síndrome de Loeys-Dietz. Embora a deficiência intelectual, também possa ocorrer na síndrome de Loeys-Dietz é mais provável que ocorra na síndrome de Shprintzen-Goldberg. É de realçar, que as anomalias cardíacas são mais comuns e mais graves na síndrome de Loeys-Dietz do que, na síndrome de Shprintzen-Goldberg.

O paciente pode apresentar características craniofaciais como: proptose, miopia, telecanto, estrabismo, hipertelorismo, fissuras palpebrais inclinadas para baixo, micrognatia, retrognatia, palato alto e estreito, hipoplasia malar, dolicocefalia, escapocefalia, testa alta ou proeminente e baixa implantação da orelha<sup>56,59,60</sup>. Para além das características atrás mencionadas, o paciente também pode ter anormalidades genitourinárias, hérnias, defeitos da parede abdominal, perda de gordura subcutânea, tortuosidade arterial com ou sem aneurismas, fenda palatina, úvula bífida ou ectasia dural<sup>61,62</sup>. (Tabela 10)

Esta síndrome não é uma doença ameaçadora da vida, mas as complicações decorrentes de atraso mental e dificuldade respiratória podem causar problemas muito sérios. No entanto, o seu prognóstico é pobre, nos casos com complicações cardiovasculares que são a causa imediata e mais comum de morte devido à dilatação progressiva da raiz da aorta, ao prolapso valvular mitral e à regurgitação mitral.

Pacientes com síndrome de Shprintzen-Goldberg, compartilham características das outras duas

síndromes já mencionadas, incluindo dilatação aórtica. Tal como referido anteriormente os pacientes com síndrome de Shprintzen-Goldberg apresentam deficiência intelectual, uma característica não associada às outras síndromes. A deficiência intelectual leve a moderada e anomalias cerebrais como a hidrocefalia geralmente estão associadas à síndrome de Shprintzen-Goldberg. Essas características distinguem esta, da síndrome de Marfan e de Loeys-Dietz, em que, a capacidade intelectual é normal<sup>64</sup>. Alguns estudos demonstraram um papel de relevo do gene/proteína SKI no desenvolvimento do sistema nervoso central e periférico, visto que, as mutações neste gene provocam defeitos na neurulação<sup>65,66,67</sup>. No entanto a ausência de deficiência intelectual não exclui o diagnóstico da síndrome de Shprintzen-Goldberg e, a presença de deficiência intelectual grave, torna o diagnóstico desta síndrome pouco provável. O diagnóstico desta síndrome é suspeitado em indivíduos com características clínicas (Tabela 10) e imagiológicas, devendo ser confirmado através de testes moleculares genéticos.

O fenótipo cardiovascular é menos grave na síndrome de Shprintzen-Goldberg em comparação com a síndrome de Loeys-Dietz. Os pacientes, com a síndrome de Loeys-Dietz tendem a ter maior risco de dilatação e ruptura aórtica e, em idade mais novas em comparação com pacientes com síndrome de Marfan e de Shprintzen-Goldberg<sup>38,68</sup>.

Como já foi referido, o fenótipo aneurismático, é menos grave e menos penetrante na síndrome de Shprintzen-Goldberg em comparação com as restantes síndromes, mas é certamente uma consideração importante dado o alto risco de mortalidade<sup>67,68</sup>. Assim, está indicado o *follow-up* ao longo da vida. Se a ecocardiografia basal não tem alterações patológicas, é recomendado um seguimento anual das crianças e nos adultos a cada 2-3 anos.

- **Terapêutica**

Tal como nas outras síndromes é uma atitude medicamente aceite o uso de beta-bloqueadores nos pacientes que apresentem aneurisma da aorta, bem como a correção cirúrgica profilática para dimensões aórticas inferiores a 50 mm, embora os limites para a correção cirúrgica ainda não estejam definidos (Tabela 1.2).

## Conclusão

Durante a última década, tornou-se cada vez mais claro que a desregulação da via de sinalização TGF- $\beta$  (*up-regulation*) tem um papel importante na patogénese das síndromes de Marfan, Loeys-Dietz, Shprintzen-Goldberg e distúrbios relacionados envolvendo aneurismas da aorta torácica.

A síndrome de Marfan, apresenta uma prevalência de 1 para 20.000 o que faz dela uma doença com maior prevalência entre aquelas com *up-regulation* da sinalização TGF- $\beta$ .

A síndrome de Loeys-Dietz, caracteriza-se por uma tríade de hipertelorismo, fenda palatina ou úvula bífida e aneurismas aórticos ou arteriais acompanhados de tortuosidade. Uma característica ímpar desta síndrome, que a permite a distinguir das demais é a tortuosidade arterial, que é mais frequente nas artérias carótidas extracraniana e nas artérias vertebrais. Nesta o risco de disseção aórtica é superior, ocorre em idades mais jovens e em aortas com diâmetros menores e a esperança média de vida é 26 anos. Na síndrome de Loeys-Dietz as malformações craniofaciais múltiplas, são um achado relativamente frequente. Para quantificar a gravidade das malformações craniofaciais e correlacionar com os eventos cardiovasculares adversos utiliza-se o índice de gravidade craniofacial. Pacientes com malformações craniofaciais mais graves, têm *scores* mais elevados que se correlacionam com piores *outcomes* cardiovasculares.

A síndrome de Shprintzen-Goldberg, caracteriza-se por craniossinostose, *habitus* corporal marfanóide e deficiência intelectual leve a moderada. Essas características distinguem a síndrome de Shprintzen-Goldberg das restantes, em que a capacidade intelectual é habitualmente normal. Todavia, a ausência de deficiência intelectual não exclui o diagnóstico desta síndrome, já a presença de deficiência intelectual grave, torna o diagnóstico pouco provável.

As afetações cardíacas são mais comuns e mais graves na síndrome de Marfan do que, na síndrome de Shprintzen-Goldberg. O fenótipo aneurismático é menos grave e menos penetrante na

síndrome de Shprintzen-Goldberg, em comparação com as restantes síndromes, mas merece uma consideração importante, dado o alto risco de mortalidade. Em todas estas síndromes revela-se deveras importante, a identificação precoce dos casos de doença aneurismática, para serem tomadas medidas de prevenção das complicações, através da alteração do estilo de vida, terapêutica farmacológica (beta bloqueadores e/ou ARAs) ou cirurgia profilática.

Em todas estas síndromes, a cirurgia profilática está indicada devido à menor mortalidade do que ocorre com, a intervenção de urgência.

Três síndromes com semelhanças e com diferenças relevantes, todas com um ponto em comum, a *up-regulation* da sinalização TGF- $\beta$  traduzindo-se num aumento da incidência de aneurimas/dissecção aórtica-associada a uma morbi-mortalidade elevadas.

## **Agradecimentos**

Ao terminar este trabalho em que o conhecimento ficou mais profundo sobre o tema que me vai acompanhar durante a minha vida, gostaria de manifestar o meu agradecimento:

Ao Professor Doutor Manuel Joaquim Vaz da Silva a mais profunda gratidão pela valiosa ajuda, não só no que concerne à fase de pesquisa bibliográfica como também à elaboração final sem a qual não podia ter sido realizado.

A todos os que me ajudaram de uma forma direta ou indireta a tornarem possível a realização deste trabalho.

A minha última palavra de agradecimento vai para os meus pais, que em tudo me acompanham. Com a sua jovialidade e persistência, não me deixaram desanimar nos momentos de desalento, em que nem por isso foram poucos.

Não esqueçamos porém as compensações que nos trouxe.

## Bibliografia

- 1 - Chaudhry S.S., Cain S.A., Morgan A., et al. Fibrillin-1 regulates the bioavailability of TGFbeta1. **J. Cell Biol.** 2007;176:355–367.
- 2 - Neptune E.R., Frischmeyer P.A., Arking D.E., et al. Dysregulation of TGF- $\beta$  activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. **Nat. Genet.** 2003; 33(3):407-11.
- 3 - Shi, Y., Massague, J.. Mechanisms of TGF- $\beta$  signaling from cell membrane to the nucleus. **Cell.** 2003; 685-700.
- 4 - Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in *TGFBR1* or *TGFBR2*. **Nat Genet.** 2005; 37:275–281
- 5 - Lindsay ME, Schepers D, Bolar NA, et al. Loss-of-function mutations in *TGFB2* cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. **Nat Genet.** 2012; 44:922–927.
- 6 - Van de Laar I.M., Oldenburg R.A., Pals G., et al. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. **Nat. Genet.** 2011; 121-126.
- 7 - Bertoli-Avella A.M., Gillis E., Morisaki H., et al. Mutations in a TGF- $\beta$  ligand, TGFB3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections. **J. Am. Coll. Cardiol.** 2015; 1324-1336.
- 8 - Doyle AJ., Doyle JJ., Bessling SL., et al. Mutations in the TGF- $\beta$  repressor SKI cause Shprintzen-Goldberg syndrome with aortic aneurysm. **Nat Genet.** 2012; 44(11):1249-54.
- 9 - Williams A, Davies S, Stuart AG et al. Medical treatment of Marfan syndrome: a time for change. **Heart.** 2008; 94: 414-421.
- 10 - Pearson GD, Devereaux R, Loeys B et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on research in Marfan syndrome and related disorders. **Circulation**, 2008; 118(7): 785-91.



- 11 - Ramirez F, Sakai LY, Dietz HC et al. Fibrillin microfibrils: multipurpose extracellular networks in organismal physiology. **Physiol Genomics**. 2004;19(2):151–4.
- 12 - Dietz HC. TGF- $\beta$  in the pathogenesis and prevention of disease: a matter of aneurysmic proportions. **J Clin Invest**. 2010;120:403-7.
- 13 - Lindsay ME, Dietz HC. Lessons on the pathogenesis of aneurysm from heritable conditions. **Nature**. 2011;473:308-16.
- 14 - Détaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, et al. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. **Eur Heart J**. 2010;31(18):2223–9.
- 15 - Pyeritz RE. Marfan Syndrome: 30 years of research equals 30 years of additional life expectancy. **Heart**. 2009; 95: 173-175.
- 16 - Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. **J Med Genet**. 2010; 47:476.
- 17 - Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. **Lancet**. 2005; 366:1965–1976.
- 18 - Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, *et al*. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. **N Engl J Med**. 2014; 371: 2061-71.
- 19 - Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, *et al*. Efficacy of losartan vs. Atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. **Eur Heart J**. 2016; 37(12) 978-85.
- 20 - Doyle JJ, Doyle AJ, Wilson NK, *et al*. A deleterious gene-by-environment interaction imposed by calcium channel blockers in Marfan syndrome. **Elife**. 2015; 4.
- 21- Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilation in patients with the Marfan syndrome. **Am J Cardiol**. 2005; 95:1125-7.
- 22 - Groenink M, Lohuis TAJ, Tijssen JG, et al: Survival and complication free survival in Marfan's syndrome: implications of current guidelines. **Heart**. 1999; 82: 499-504.
- 23 - Von Kodolitsch Y, Robinson P. Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical

management. **Heart**. 2007; 93(6): 755-760.

24 - Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. **Thorax**. 1968; 23:338–339.

25 - Settepani F, Szeto WY, Pacini D, et al. Reimplantation valve-sparing aortic root replacement in Marfan syndrome using the Valsalva conduct: an intercontinental multicenter study. **Ann Thorac Surg**. 2007; 83: S769–S773.

26 - Jonker FH, Trimarchi S, Rampoldi V, et al. Aortic expansion after acute type B aortic dissection. **Ann Thorac Surg**. 2012; 94:1223-9.

27 - Halushka MK. Single gene disorders of the aortic wall. **Cardiovasc Pathol**. 2012; 21:240–244.

28 - Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- $\beta$  receptor. **N Engl J Med**. 2006; 355:788–798.

29 - Van Laer L, Proost D, Loeys BL. Educational paper: connective tissue disorders with vascular involvement—from gene to therapy. **Eur J Pediatr**. 2013; 172:997–1005.

30 - Kalra VB, Gilbert JW, Malhotra A. Loeys-Dietz syndrome: cardiovascular, neuroradiological and musculoskeletal imaging findings. **Pediatr Radiol**. 2011; 41:1495–1504; quiz, 1616.

31 - Rodrigues VJ, Elsayed S, Loeys BL, et al. Neuroradiologic manifestations of Loeys-Dietz syndrome type 1. **AJNR**. 2009; 30:1614–1619.

32 - Van Hemelrijk, C., Renard, M., Loeys, B. The Loeys-Dietz syndrome: an update for the clinician. **Curr. Opin. Cardiol**. 2010; 546-551.

33 - Ritelli M., Chiarelli N., Dordoni C., et al. Further delineation of Loeys-Dietz syndrome type 4 in a family with mild vascular involvement and a TGFB2 splicing mutation. **BMC Med. Genet**. 2014; 15:91.

34 - Maleszewski J.J., Miller D.V., Lu J., et al. Histopathologic findings in ascending aortas from individuals with Loeys-Dietz syndrome (LDS). **Am. J. Surg. Pathol**. 2009; 33(2):194-201.

35 - Regalado E.S., Guo D.C., Villamizar C., et al. Exome sequencing identifies SMAD3 mutations as a

cause of familial thoracic aortic aneurysm and dissection with intracranial and other arterial aneurysms.

**Circ. Res.** 2011; 109: 680-686.

36 - Van de Laar I.M., van der Linde D., Oei E.H., et al. Phenotypic spectrum of the SMAD3-related aneurysms-osteoarthritis syndrome. **J. Med. Genet.** 2012; 49, 47-57.

37 - Brooke BS, Habashi JP, Judge DP. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. **N Engl J Med.** 2008; 358:2787–95.

38 - Williams J, Loeys B, Nwakanma L, et al. Early surgical experience with Loeys-Dietz: a new syndrome of aggressive thoracic aortic aneurysm disease. **Ann Thorac Surg.** 2007; 83: 757–63.

39 - Shores J, Berger KR, Murphy EA, et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term  $\beta$ -adrenergic blockade in Marfan's syndrome. **N Engl J Med.** 1994; 330:1335-41.

40 - Gallo EM, Loch DC, Habashi JP, et al. Angiotensin II- dependent TGF- $\beta$  signaling contributes to Loeys-Dietz syndrome vascular pathogenesis. **J Clin Invest.** 2014; 124:448-60.

41 - Williams JA, Hanna JM, Shah AA, et al. Adult surgical experience with Loeys-Dietz syndrome. **Ann Thorac Surg.** 2015; 99:1275-81.

42 - Dardik A, Krosnick T, Perler BA, et al. Durability of thoracoabdominal aortic aneurysm repair in patients with connective tissue disorders. **J Vasc Surg.** 2002; 36:696-703.

43 - Preventza O, Mohammed S, Cheong BY, et al. Endovascular therapy in patients with genetically triggered thoracic aortic disease: applications and short- and mid-term outcomes. **Eur J Cardiothorac Surg.** 2014; 46:248-53. discussion 253.

44 - Geisbusch P, Kotelis D, von Tengg-Kobligh H, et al. Thoracic aortic endografting in patients with connective tissue diseases. **J Endovasc Ther.** 2008; 15:144-9.

45 - Arslan-Kirchner M, Epplen JT, Faivre L, et al. Clinical utility gene card for: Loeys- Dietz syndrome (TGFBRI/2) and related phenotypes. **Eur J Hum Genet.** 2011; 19(10).

46 - Renard M, Callewaert B, Malfait F, et al. Thoracic aortic-aneurysm and dissection in association with

significant mitral valve disease caused by mutations in TGFBR2. **Int J Cardiol.** 2013; 165:584–587.

47 - Patel ND, Arnaoutakis GJ, George TJ, et al. Valve-sparing aortic root replacement in Loeys-Dietz syndrome. **Ann Thorac Surg.** 2011; 92:556–560; discussion 560–1.

48 - Cleuziou J., Eichinger WB., Schreiber C., et al. Aortic root replacement with re-implantation technique in an infant with Loeys-Dietz syndrome and a bicuspid aortic valve. **Pediatr Cardiol.** 2010; 31:117–119.

49 - Matt P., Habashi J., Carrel T., et al. Recent advances in understanding Marfan syndrome: should we now treat surgical patients with losartan? **J Thorac Cardiovasc Surg.** 2008; 135:389–394.

50 - Morris SA., Orbach DB., Geva T., et al. Increased vertebral artery tortuosity index is associated with adverse outcomes in children and young adults with connective tissue disorders. **Circulation.** 2011; 124:388– 396.

51 - Suh YJ., Kwon HW., Kim GB., et al. A case of near total aortic replacement in an adolescent with loeys-dietz syndrome. **Korean Circ J.** 2012; 42:288–291.

52 - Edelman JJ., Ramponi F., Bannon PG., et al. Familial aortic aneurysm and dissection due to transforming growth factor-beta receptor 2 mutation. **Interact Cardiovasc Thorac Surg.** 2011; 12:863–865.

53 - Williams ML., Wechsler SB., Hughes GC.. Two-stage total aortic replacement for Loeys-Dietz syndrome. **J Card Surg.** 2010; 25:223–224.

54 - Mizuguchi T., Collod-Beroud G., Akiyama T., et al. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. **Nat Genet.** 2004; 36:855–860.

55 - Tran-Fadulu V., Pannu H., Kim DH., et al. Analysis of multigenerational families with thoracic aortic aneurysms and dissections due to TGFBR1 or TGFBR2 mutations. **J Med Genet.** 2009; 46:607–613.

56- Greally MT., Carey JC., Milewicz DM., et al. Shprintzen-Goldberg syndrome: a clinical analysis. **Am J Med Genet.** 1998; 76(3):202-12.

57 - Topouzelis N., Markovitsi E., Antoniadis K.. Shprintzen-Goldberg syndrome: case report. **Cleft Palate**

**Craniofac J.** 2003; 40(4):433-6.

58- Shprintzen RJ., Goldberg RB.. A recurrent pattern syndrome of craniosynostosis associated with arachnodactyly and abdominal hernias. **J Craniofac Genet Dev Biol.** 1982; 2:65- 74.

59 - Pauliks LB., Chan KC., Lorts A., et al. Shprintzen-Goldberg Syndrome with Tetralogy of Fallot and Subvalvar Aortic Stenosis. **J Ultrasound Med.** 2005; 24(5):703-706.

60 - Saal HM., Bulas DI., Allen JF., et al. Patient with craniosynostosis and Marfanoid phenotype (Shprintzen-Goldberg syndrome) and cloverleaf skull. **Am J Med Genet.** 1995; 57(4):573-8.

61 - Van Lierde KM., Mortier G., Loeys B., et al. Overall intelligibility, language, articulation, voice and resonance characteristics in a child with Shprintzen- Goldberg syndrome. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol.** 2007; 71(5):721-8.

62 - Nishimura G., Nagai T.. Radiographic findings in Shprintzen-Goldberg syndrome. **Pediatr Radiol.** 1996; 26(11):775- 8.

63- Carmignac V., Thevenon J., Adès L., et al. In-frame mutations in exon 1 of SKI cause dominant Shprintzen-Goldberg syndrome. **Am J Hum Genet.** 2012; 91(5):950-7.

64 - Au P.Y., Racher H.E., Graham Jr., et al. De novo exon 1 missense mutations of SKI and Shprintzen-Goldberg syndrome: two new cases and a clinical review. **Am. J. Med. Genet.** 2014; A 164A, 676-684.

65 - Colmenares, C., Stavnezer, E.. The SKI oncogene induces muscle differentiation in quail embryo cells. **Cell.** 1989; 59(2):293-303.

66 - Lyons, G.E., Micales B.K., Herr M.J., et al. Proto-oncogene c-ski is expressed in both proliferating and post-mitotic neuronal populations. **Dev. Dyn.** 1994;201(4):354–365.

67 - Berk M., Desai S.Y., Heyman H.C., et al. Mice lacking the ski proto-oncogene have defects in neurulation, craniofacial, patterning, and skeletal muscle development. **Genes Dev.** 1997; 11(16):2029-39.

68 - Doyle A.J., Doyle J.J., Bessling S.L., et al. Mutations in the TGF- $\beta$  repressor SKI cause Shprintzen-

Goldberg syndrome with aortic aneurysm. **Nat. Genet.** 2012; 44(11):1249-54

69 - Cannaerts E., Gerarda VB., Verstraeten A., TGF- $\beta$  signalopathies as a paradigm for translational medicine. **Eur J Med Genetics.** 2015; 58(12):695-703.

70 - Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. **Eur Heart J.** 2014;35:2873-2926.

71 - Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I et al. Marfan syndrome. Part 2: treatment and management of patients. **Nature Reviews Cardiology.** 2010; 7: 266-276.

72 - Chu LC, Johnson PT, Dietz HC, et al. CT Angiographic Evaluation of Genetic Vascular Disease: Role in Detection, Staging, and Management of Complex Vascular Pathologic Conditions. **Am J Roentg.** 2014; 202:1120–1129.

73 - Milewicz DM., Prakash SK., Ramirez F.. Therapeutics Targeting Drivers of Thoracic Aortic Aneurysms and Acute Aortic Dissections: Insights from Predisposing Genes and Mouse Models. **Annu Rev Med.** 2017; 68: 51–67.

74 - Rogers AM, Hermann LK, Booher AM. Sensitivity of the Aortic Dissection Detection Risk Score, a Novel Guideline-Based Tool for Identification of Acute Aortic Dissection at Initial PresentationClinical Perspective. Results From the International Registry of Acute Aortic Dissection.**Circulation** 2011;123:2213-8.

75 - Robinson PN., Neumann LM., Demuth S., et al. Shprintzen–Goldberg Syndrome: Fourteen New Patients and a Clinical Analysis. **Am J Med Genet.** 2005; 135A(3):251-262.

## **Anexo**

### **Normas da Revista Portuguesa de Cardiologia**

#### **1. Artigos Originais**

##### **Apresentação do documento:**

- Com espaço duplo, margens de 2,5 cm e páginas numeradas.
- Não deverão exceder 5.000 palavras, contadas desde a primeira à última página, excluindo as tabelas.
- Consta de dois documentos: primeira página e manuscrito
- O manuscrito deve seguir sempre a mesma ordem: a) resumo estruturado em português e palavras-chave; b) resumo estruturado em inglês e palavras-chave; c) quadro de abreviaturas; d) texto; e) bibliografia; f) legendas das figuras; g) tabelas (opcional) e h) figuras (opcional).

##### **Primeira página**

- Título completo (menos de 150 caracteres) em português e em inglês.
- Nome e apelido dos autores pela ordem seguinte: nome próprio, seguido do apelido (pode conter dois nomes)
- Proveniência (Serviço, Instituição, cidade, país) e financiamento caso haja.
- Endereço completo do autor a quem deve ser dirigida a correspondência, fax e endereço electrónico.
- Faz-se referência ao número total de palavras do manuscrito (excluindo as tabelas).
- Resumo estruturado
- O resumo, com um máximo de 250 palavras, está dividido em quatro partes:

a) Introdução e objectivos; b) Métodos; c) Resultados e d) Conclusões.

Deverá ser elucidativo e não inclui referências bibliográficas nem abreviaturas (excepto as referentes a unidades de medida). Inclui no final três a dez palavras-chave em português e em inglês.

#### Texto

Deverá conter as seguintes partes devidamente assinaladas: a) Introdução; b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão e e) Conclusões. Poderá utilizar subdivisões adequadamente para organizar cada uma das secções.

Os agradecimentos situam-se no final do texto.

#### Bibliografia

As referências bibliográficas deverão ser citadas por ordem numérica no formato „superscript“, de acordo com a ordem de entrada no texto.

São citados abstracts com menos de dois anos de publicação, identificando-os com [abstract] colocado depois do título.

O estilo e a pontuação das referências deverão seguir o modelo Vancouver 3.



## Apêndice

### Lista de Figuras

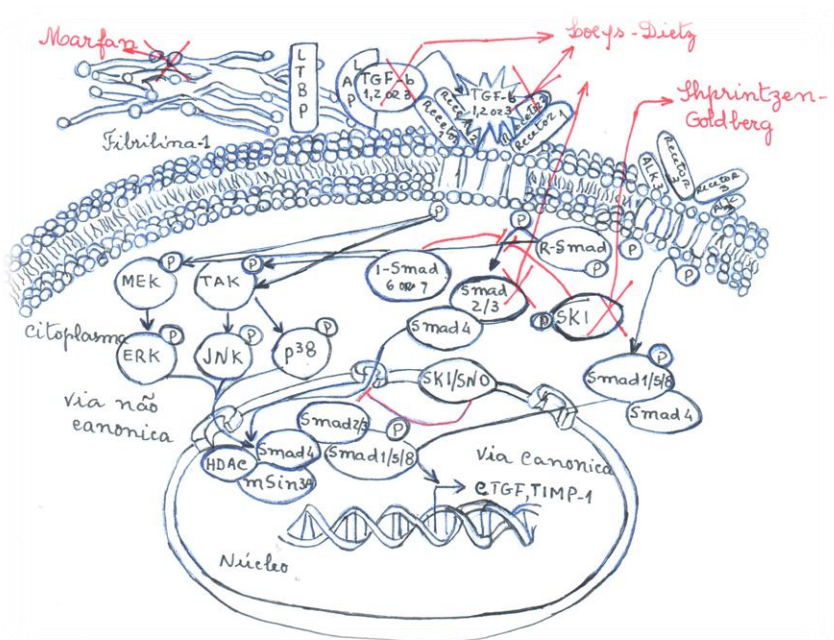


Figura 1: Via de sinalização TGF-β e respectivos pontos de afectação pelas síndromes. Retirado e adaptado de E. Caninaerts et al<sup>69</sup>.



Figura 2 Sinais do polegar e do pulso.

Retirado de Rafaela Teles (Tese de Mestrado 2008) (autorizado).



Figura 3 *Pectus carinatum* e *pectus excavatum*.

Disponível em: <http://risen-wind.blogspot.pt/2008/02/pectus-excavatum-e-pectus-carinatum.html>,  
<http://www.cedars-sinai.edu/Patients/Programs-and-Services/Pediatric-Surgery/Treatment/Treating-Pectus-Excavatum.aspx>

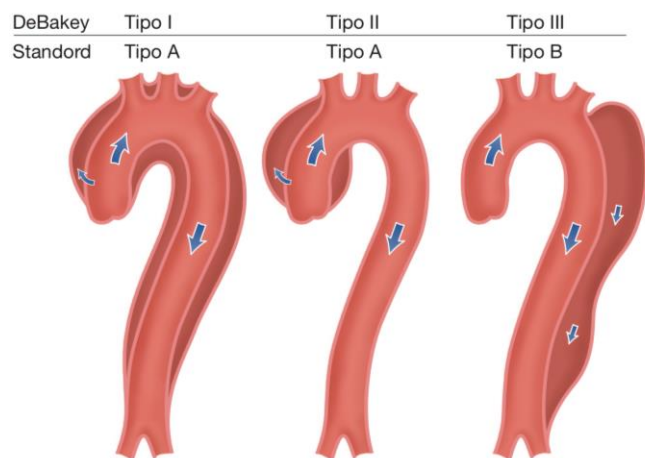


Figura 4 Classificação da localização da disseção aórtica.

Esquema da disseção aórtica, subdividida nos tipos I, II e III de DeBakey. As classes A e B de Standford também são apresentadas. O Tipo III está diferenciado nos subtipos III A a III C (o subtipo depende do grau de envolvimento torácico ou abdominal)

Adaptado de Erbel et al (2014)<sup>70</sup>.



Figura 5 Reconstrução tridimensional da aorta torácica e abdominal, reconstrução parassagital multiplanar (RPM) ao longo da linha central.

A TC tem um papel central no diagnóstico, na estratificação de risco e no tratamento das doenças aórticas. As suas vantagens sobre outras modalidades imagiológicas incluem o pouco tempo necessário para a aquisição e processamento de imagem, a capacidade de obter um conjunto completo de dados tridimensionais de toda a aorta, e a sua vasta acessibilidade.

Adaptado de Erbel et al (2014)<sup>70</sup>.

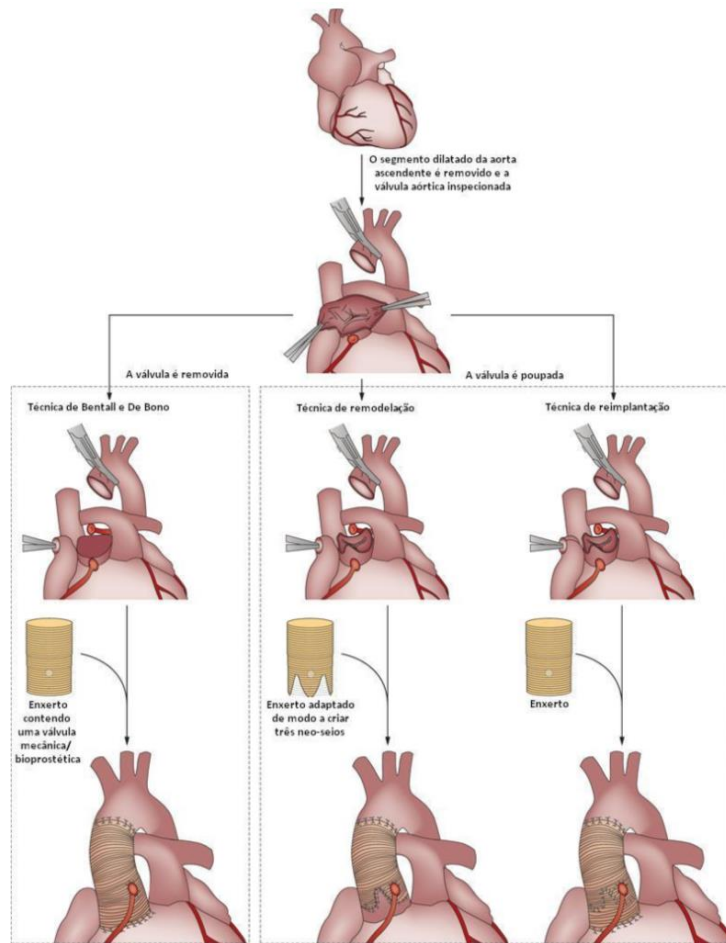


Figura 6 Técnicas cirúrgicas profiláticas usadas nos doentes com Síndrome Marfan, Síndrome Loeys-Dietz e Síndrome Shprintzen-Goldberg.

Retirado e adaptado de Cañadas (2010)<sup>71</sup>.

## Lista de Tabelas

**Tabela 1:** Estratégias de seguimento e manifestações das mutações nos componentes da via de sinalização do TGF- $\beta$

1.1 Manifestações das mutações nos componentes da via de sinalização do TGF-β				
Síndrome		Genes	Fenótipo	
Síndrome de Marfan		FBN1	Subluxação do cristalino, aneurisma da raiz da aorta, supercrescimento esquelético	
Síndrome de Loeys-Dietz	Tipo I	TGFBR1	Tortuosidade arterial, aneurismas aórticos / arteriais	
	Tipo II	TGFBR2	Anormalidades da válvula mitral, úvula bífida, hipertelorismo	
	Tipo III	SMAD3	Fenda palatina, retrognatia, osteoartrite de início precoce	
	Tipo IV	TGFB2	Deformidades <i>pectus</i> , hiper mobilidade articular, instabilidade da coluna cervical	
	Tipo V	TGFB3	Estrias, pele aveludada, pele translúcida, hematomas fáceis, pé boto	
Shprintzen-Goldberg syndrome		SKI	Hipotonia infantil, atraso mental, craniossinostose, proptose, fissuras palpebrais em descamação, micrognatia, prolapso da válvula mitral, dilatação da raiz da aorta	
1.2 Estratégia de seguimento/tratamento das Síndromes Marfan, Loeys-Dietz, Shprintzen-Goldberg				
Estratégia de seguimento		Síndrome de Marfan	Síndrome de Loeys-Dietz	Síndrome de Shprintzen-Goldberg
Imagiologia		Ecocardiografia; ATC ou ARMN do tórax, abdómen e pelve	Ecocardiografia; ATC ou ARMN da cabeça, pescoço, tórax, abdómen e pelve	Ecocardiografia; ATC ou ARMN do tórax, abdómen e pelve
Imagiologia de seguimento		Ecocardiografia (anual); ATC ou ARMN para pacientes com história de cirurgia vascular ou disseção aórtica (pelo menos uma vez de 2 em 2 anos)	Ecocardiografia (a cada 6–12 meses); ATC ou ARMN do pescoço, tórax, abdómen e pelve (pelo menos uma vez de 2 em 2 anos)	Não há nenhuma recomendação consensual para o intervalo de seguimento; ATC ou ARMN (dependentes dos achados clínicos)
Intervenção cirúrgica		Raiz da aorta> 5 cm; taxa de crescimento> 1 cm / ano	Raiz da aorta> 4 cm; taxa de crescimento ≥ 0,5 cm / ano	não há consenso sobre o limiar de tamanho para intervenção cirúrgica

Terapia médica	$\beta$ -bloqueador; bloqueadores dos receptores da angiotensina II	$\beta$ -bloqueador; bloqueadores dos receptores da angiotensina II	$\beta$ -bloqueador
----------------	--	--	---------------------

**ATC** Angiografia por tomografia computadorizada; **ARMN** Angiografia por ressonância magnética.

Retirado e adaptado de Cannaerts et al. (2015)<sup>69</sup>. e de Chu et al. (2014)<sup>72</sup>.

**Tabela 2** Resumo de ensaios clínicos prospectivos randomizados envolvendo Losartan na Síndrome de Marfan<sup>a</sup>

Nome do estudo	Tipo de estudo	Fármaco testado	Dose range	Número inscrito	Idade de inscrição (anos)	Follow-up	Primary outcome	Resultados	Notas
Pediatric Heart Network	Duplamente-cego, estratificado	Atenolol Losartan	0.5–4.0 mg/kg/d ou 4–1.4 mg/kg/d	608	0.5–25	3.0 ± 0.1 anos	Rácio de mudança no Z-score/ano da raiz	Outcome primário NS (–0.139 vs –0.107 Z/ano, p = 0.08)	Sub-estudos farmacogenômicos e sequenciamento de FBN1 pendentes
COMPARE	Ensaio aberto	Losartan Sem fármaco adicional	50 or 100 mg/d	233	>18	3.1 ± 0.4 anos	Mudança no diâmetro absoluto da raiz	Outcome primário NS (0.77 vs 1.35 mm, p = 0.014)	Significativo apenas para haploinsuficiência de FBN1
Spanish	Duplamente-cego	Atenolol Losartan	25–100 mg/d	140	5–60	3.0 anos	Mudança no diâmetro absoluto ou Z-score da raiz e aorta ascendente	Outcome primário NS (–0.04 vs –0.01 Z, P = 0.193)	Pressão arterial em ambulatorio não é diferente entre os grupos
Marfan Sartan	Duplamente-cego	Losartan Placebo	50 ou 100 mg/d	299	>10	3.5 anos	Rácio de mudança no Z-score/ano da raiz	Outcome primário NS (–0.01 vs –0.03 Z/ano, p = 0.68)	100% sequenciados: 78% de mutações em FBN1
Taiwanese	Ensaio aberto	Losartan + BB BB	Losartan: 25–100 mg/d ou 0.7 mg/kg/d –50 mg/d BB: 50 mg atenolol/20 mg propranolol ou 1 mg/kg/d qualquer dose <150 mg/d ou <2 mg/kg/d	29	Não especificado	~3 anos	Rácio de variação no diâmetro absoluto da raiz / ano	Outcome primário significativo (0.10 vs 0.89 mm/ano, p = 0.02)	
Aortic Irbesartan Marfan Study <sup>b</sup> Ghent Marfan Trial <sup>b</sup>	Duplamente-cego	Irbesartan Placebo	150–300 mg/d	490	6–40	5 anos	Rácio de variação no diâmetro absoluto da raiz / ano		Subestudo de farmacogenômica
	Duplamente-cego, estratificado	Losartan + BB Placebo + BB	Losartan: 50 ou 100 mg/d BB: NA	174	>10	3 anos	Rácio de variação do diâmetro absoluta da raiz ou no Z-score / ano		Estudo genético modificador de 160 candidatos com polimorfismos num único nucleotídeo da via TGF-β
Italian <sup>b</sup>	Ensaio aberto	Losartan Nebivolol Losartan + nebivolol	0.2–1.4 mg/kg/d ou 25–100 mg/d 0.02–0.16 mg/kg/d ou 1.25–10 mg/d	291	1–55	4 anos	Rácio de variação do diâmetro absoluta da raiz ou no Z-score / ano		

<sup>a</sup>Todos os estudos incluíram os critérios modificados de Ghent como critérios de inclusão.

<sup>b</sup>Não publicado.

Abreviaturas: BB, β-bloqueador; d dia; NA, não disponível; NS, não significativo.

Retirado e adaptado de Milewicz et al (2017)<sup>73</sup>.

**Tabela 3** Score e Critérios da Nosologia de Ghent revistos

<b>3.1 Critérios da Nosologia de Ghent revistos</b>
<p>I - Na ausência de história familiar de SMF, a presença de qualquer dos critérios seguintes possibilita o diagnóstico de SMF:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Critério aórtico (diâmetro aórtico com <math>Z \geq 2</math> ou disseção da raiz da aorta) e ectopia do cristalino; *</li> <li>✓ Critério aórtico (diâmetro aórtico com <math>Z \geq 2</math> ou disseção da raiz da aorta) e uma mutação do FBN-1;</li> <li>✓ Critério aórtico (diâmetro aórtico com <math>Z \geq 2</math> ou disseção da raiz da aorta) e um score sistémico <math>\geq 7</math> (ver tabela nº 3.2); *</li> <li>✓ 4- Ectopia do cristalino e uma mutação do FBN-1 num indivíduo com aneurisma aórtico.</li> </ul> <p>Nota: Z-score</p> <p>O diâmetro é medido por Ecocardiografia Transtorácica, no final da diástole, nos níveis do anel aórtico, seios de Valsalva, junção sinotubular e porção tubular da Aorta</p>
<p>II - Na presença de história familiar de SMF, a presença de qualquer dos critérios seguintes possibilita o diagnóstico de SMF:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ectopia do cristalino</li> <li>✓ Score sistémico <math>\geq 7</math> (ver Tabela 2) *</li> <li>✓ Critério aórtico (diâmetro aórtico com <math>Z \geq 2</math> em indivíduos com mais de 20 anos de idade, <math>Z \geq 3</math> em indivíduos com menos de 20 anos de idade ou disseção da raiz da aorta).*</li> </ul>
<b>3.2 Score sistémico (um score <math>\geq 7</math> indica envolvimento sistémico)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Sinais do polegar e do pulso: 3 pontos (sinais do polegar ou do pulso: 1 ponto) (Figura 2);</li> <li>✓ <i>Pectus carinatum</i>: 2 pontos (<i>pectus excavatum</i> ou assimetria da caixa</li> </ul>



torácica: 1 ponto) (Figura 3);

- ✓ Pé boto: 2 pontos (pé plano: 1 ponto);
- ✓ Pneumotórax: 2 pontos;
- ✓ Ectasia dural: 2 pontos;
- ✓ Protrusão acetabular: 2 pontos;
- ✓ Diminuição do *ratio* segmento superior/segmento inferior (**<0.85** em adultos caucasianos; **<0.78** em adultos negros) e envergadura superior à altura (*ratio* > 1,05) e sem escoliose severa: 1 ponto;
- ✓ Escoliose ou cifose toracolombar: 1 ponto;
- ✓ Diminuição da extensão do cotovelo ( $\leq 170^\circ$  em máxima extensão): 1 ponto;
- ✓ Características faciais (pelo menos 3 das seguintes 5: dolicocefalia (índice cefálico reduzido ou *ratio* largura/comprimento reduzido), enoftalmia, fissuras palpebrais inferiores, hipoplasia malar, retrognatia): 1 ponto;
- ✓ Estrias cutâneas: 1 ponto;
- ✓ Miopia > 3 dioptrias: 1 ponto
- ✓ Prolapso da válvula mitral: 1 ponto.

\*Advertência: Sem características discriminatórias de outro distúrbio do tecido conjuntivo, como síndrome de Loeys-Dietz, síndrome de Ehlers-Danlos vascular ou síndrome de Shprintzen-Goldberg, e após análise de mutação para TGFBR1, TGFBR2, TGFB2, SMAD3, SKI, COL3A1 ou outros genes apropriados. Outros genes / condições surgirão com o tempo.

Retirado e adaptado de: Loeys et al (2010)<sup>16</sup>.

**Tabela 4** Comparação dos métodos de imagiologia da aorta

Vantagens/Desvantagens	ETT	ETE	TC <sup>c</sup>	RMN <sup>c</sup>	Aortografia
Facilidade de utilização	+++	++	+++	++	+
Fiabilidade no diagnóstico	+	+++	+++	+++	++
Utilização à cabeceira/na intervenção <sup>a</sup>	++	++	-	-	++
Exames seriados	++	+	++(+) <sup>b</sup>	+++	-
Visualização da parede da aorta <sup>c</sup>	+	+++	+++	+++	-
Custo	-	-	--	---	---
Radiação	0	0	---	-	--
Nefrotoxicidade	0	0	---	--	---

ETE - ecocardiografia transesofágica; ETT - ecocardiografia transtorácica; RMN - ressonância magnética nuclear; TC - tomografia computadorizada.

(+) - significa um aspecto positivo e (-) - significa um ponto negativo. O número de sinais indica o valor potencial estimado. (0) – significa não se aplica.

<sup>a</sup>IVUS (ultrassonografia intravascular) – pode ser utilizada para orientar as intervenções.

<sup>b</sup>+++ apenas para o seguimento após a implantação de *stent* na aorta (estruturas metálicas), caso contrário deve limitar-se a radiação.

<sup>c</sup>PET (tomografia de emissão de positrões) pode ser utilizada quando se suspeita de doença inflamatória da aorta.

A TC e a RMN apresentam melhores resultados que a ETE na avaliação da extensão da DAA (dissecção aguda da aorta) e do envolvimento dos ramos, bem como para o diagnóstico de HIM (hematoma intramural), UAP (úlceras aórticas penetrantes) e de lesões aórticas traumáticas. Por sua vez, a ETE com Doppler é superior para avaliação do fluxo através das portas de entrada e identifica a sua localização. A ETE pode ter grande interesse em doentes muito instáveis e pode ser utilizada para monitorizar alterações no laboratório de hemodinâmica ou no bloco operatório (ou na sala híbrida), e nos cuidados intensivos pós-operatórios.

Adaptado e retirado Erbel et al (2014)<sup>70</sup>.

**Tabela 5** Apresentações e complicações clínicas principais dos doentes com dissecção aórtica aguda

	<b>Tipo A</b>	<b>Tipo B</b>
Dor torácica	80%	70%
Dor dorsal	40%	70%
Início repentino da dor	85%	85%
Dor migratória	<15%	20%
Regurgitação aórtica	40-75%	N/A
Tamponamento cardíaco	<20%	N/A
Isquemia ou enfarte do miocárdio	10-15%	10%
Insuficiência cardíaca	<10%	<5%
Derrame pleural	15%	20%
Síncope	15%	<5%
Défi ce neurológico major (coma/acidente vascular cerebral)	<10%	<5%
Lesão da medula	<1%	N/R
Isquemia mesentérica	<5%	N/R
Lesão renal aguda	<20%	10%
Isquemia dos membros inferiores	<10%	<10%

N/A = não aplicável; N/R = não reportado. As percentagens são aproximadas.

Adaptado e retirado Erbel et al (2014)<sup>70</sup>.

**Tabela 6** Dados clínicos úteis para avaliar a probabilidade à *priori* de síndromes aórticas agudas

Situações de alto risco	Características da dor de alto risco	Achados de alto risco no exame objetivo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Marfan (ou outras doenças do tecido conjuntivo)</li> <li>• Antecedentes familiares de doença aórtica</li> <li>• Doença valvular aórtica conhecida</li> <li>• Aneurisma da aorta torácica conhecido</li> <li>• Manipulação aórtica prévia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor torácica, no dorso ou abdominal, descrita como (uma das seguintes):</li> <li>- início súbito</li> <li>- intensidade grave</li> <li>- sensação de romper</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidência de déficit de perfusão</li> <li>- déficit de pulso</li> <li>- diferenças na pressão arterial sistólica</li> <li>- déficit focal neurológico (juntamente com a dor)</li> <li>• Sopro aórtico diastólico (novo e com dor)</li> <li>• Hipotensão ou choque</li> </ul>

Retirado e adaptado de Roger et al (2011)<sup>74</sup>. Score de risco variando entre 0-3, de acordo com o número de categorias positivas (1 ponto por coluna).

**Tabela 7** Recomendações da *European Society of Cardiology* de 2014

<b>7.1 Recomendações para o tratamento da disseção da aorta</b>	Classe <sup>a</sup>	Nível <sup>b</sup>
Em todos os doentes com DA, recomenda-se terapêutica médica para alívio da dor e controlo da pressão arterial.	I	C
Em doentes com DA tipo A, recomenda-se cirurgia urgente.	I	B
Em doentes com DA aguda tipo A e má perfusão de órgão, deve ser considerada uma abordagem híbrida (i.e substituição da aorta ascendente e/ou da crossa associada a qualquer procedimento percutâneo da aorta ou de ramos arteriais).	IIa	B
Na DA tipo B não complicada, deve ser sempre recomendada terapêutica médica.	I	C
Na DA tipo B não complicada, deve ser considerada a REVAT.	IIa	B
Na DA tipo B complicada, recomenda-se a REVAT.	I	C
Na DA tipo B complicada, pode ser considerada a cirurgia.	IIb	C
<b>7.2 Recomendações para a rotura (contida) do aneurisma da aorta torácica</b>	Classe <sup>a</sup>	Nível <sup>b</sup>
Em doentes com suspeita de rotura de AAT, recomenda-se angio TC urgente para confirmação do diagnóstico.	I	C
Em doentes com rotura aguda contida de AAT, recomenda-se a reparação urgente.	I	C
Se a anatomia for favorável e se houver experiência, a reparação endovascular (REVAT) deve ser preferível à cirurgia aberta. *	I	C

<b>7.3 Recomendações para a intervenção no aneurisma da aórtica torácica</b>	<b>Classe<sup>a</sup></b>	<b>Nível<sup>b</sup></b>
<b>Intervenções na aorta ascendente</b>		
É indicada a cirurgia em doentes com aneurisma da raiz da aorta, com um diâmetro aórtico máximo <sup>c</sup> 50mm e síndrome de Marfan.	I	C
Deve ser considerada a cirurgia em doentes com aneurisma da raiz da aorta e com diâmetro máximo da aorta ascendente:  ≥45 mm em doentes com síndrome de Marfan e fatores de risco <sup>d</sup> . ≥50 mm em doentes com válvula bicúspide e fatores de risco <sup>e,f</sup> . ≥55 mm nos outros doentes sem elastopatia <sup>g</sup> .	IIa	C
Podem ser considerados limiares mais baixos para a intervenção de acordo com a superfície corporal em doentes de pequena estatura ou no caso de progressão rápida, regurgitação valvular aórtica, gravidez planeada e a preferência do doente.	IIb	C
<b>Intervenções nos aneurismas da crossa da aorta</b>		
Deve ser considerada a cirurgia em doentes que têm aneurisma isolado da crossa da aorta com diâmetro máximo 55 mm.	IIa	C
Pode ser considerada a reparação da crossa da aorta em doentes com aneurisma da crossa da aorta que já têm indicação para cirurgia de aneurisma adjacente localizado na aorta ascendente ou descendente.	IIb	C

DA - disseção aórtica; DAA - disseção aórtica aguda; REVAT - reparação endovascular da aorta torácica. <sup>a</sup>-Classe de recomendação; <sup>b</sup>-Nível de evidência.

AAT - aneurisma da aorta torácica; REVAT - reparação da aorta torácica endovascular; TC -

tomografia computadorizada. <sup>a</sup>-Classe de recomendação; <sup>b</sup>-Nível de evidência.

\* Nos pacientes com doenças do tecido conjuntivo deve ser encarado como um procedimento de ponte para a cirurgia.

<sup>a</sup>-Classe de recomendação; <sup>b</sup>-Nível de evidência. <sup>c</sup>-A decisão deve ter também em consideração a forma das diferentes zonas da aorta. Limiares inferiores podem ser utilizados para cirurgia combinada da aorta ascendente em doentes com indicação para cirurgia da válvula aórtica. <sup>d</sup>-Antecedentes familiares de disseção aórtica e/ou aumento da dimensão da aorta > 3 mm/ano (em medições repetidas utilizando a mesma técnica de imagem, ao mesmo nível da aorta comparando lado a lado e confirmadas por outra técnica), regurgitação aórtica ou mitral grave, desejo de gravidez. <sup>e</sup>-Coarctação da aorta, hipertensão sistémica, antecedentes familiares de disseção, ou aumento do diâmetro aórtico > 3 mm/ano (em medições repetidas utilizando a mesma técnica de imagem, ao mesmo nível da aorta comparando lado a lado e confirmadas por outra técnica). <sup>f</sup>-Dependente de comorbilidades nos idosos. <sup>g</sup>-Nos doentes com síndrome de Loeys-Dietz (SLD) ou síndrome de Ehlers-Danlos (SED) vascular, devem ser considerados limiares mais baixos, possivelmente ainda mais baixos do que na síndrome de Marfan. Não existem dados que suportem um número para decisão, e uma abordagem sensata caso a caso é a única opção.

Adaptado e retirado Erbel et al (2014)<sup>70</sup>.

**Tabela 8** Comparação dos fenótipos em humanos com mutações FBN1, TGFB1, TGFB2, SMAD3 ou TGFB2

	FBN1	TGFB1 ou TGFB2	SMAD3	TGFB2
Subluxação do cristalino	+++	-	-	-
Fenda palatina / úvula bífida	-	++	+	+
Hipertelorismo	-	++	+	+
Estatura alta	+++	+	+	++
Aracnodactilia	+++	+	+	+
Deformidades do pectus	++	++	++	++
Pé boto	-	++	+	++
Osteoartrite	++	+	+++	+
Aneurisma da raiz da aorta	++	++	++	++
Disseção precoce	+	+++	++	+
Outros aneurismas	+	++	++	+
Tortuosidade arterial	-	++	++	+
BAV	-	++	+	+
Estrias	++	+	+	+
Hérnias	+	+	+	++
Ectasia Dural	+	+	+	+

BAV, válvula aórtica bicúspide; -, ausente ou com a mesma frequência da população geral; +, observado; ++, comum; +++, típico.

Retirado e adaptado de Lindsay et al. (2012)<sup>5</sup>.



**Tabela 9** Protocolo clínico e manifestações na síndrome de Loeys-Dietz

<b>9.1 Características clínicas comuns encontradas na síndrome de Loeys-Dietz</b>	
<b>Categoria</b>	<b>Achados clínicos</b>
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Aneurismas da raiz da aorta (&gt; 98%)</li> <li>. Disseções aórticas (causa número 1 de mortalidade)</li> <li>. Tortuosidade arterial distal</li> <li>. Aneurismas arteriais distais e / ou disseção (&gt; 50%)</li> <li>. Aneurismas da artéria coronária</li> <li>. Persistência do ducto arterioso / defeitos do septo inter-auricular</li> <li>. Anormalidades valvulares (válvula aórtica bicúspide, prolapso da válvula mitral)</li> </ul>
Neurorradiológica	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Tortuosidade da artéria vertebral</li> <li>. Aneurismas intracranianos</li> <li>. Defeitos na formação cervical / subluxação atlantoaxial</li> <li>. Ectasia Dural</li> <li>. Malformações de Chiari (~ 10%)</li> </ul>
Craniofacial	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Hidrocefalia comunicante (~ 10%)</li> <li>. Cisto branquial submandibular</li> <li>. Hipertelorismo</li> <li>. Estrabismo</li> <li>. Fenda palatina</li> <li>. Úvula bífida</li> <li>. Craniossinostose (mais comumente, dolicocefalia)</li> <li>. Retrognatia</li> <li>. Hipoplasia malar</li> </ul>
Musculoesquelética	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Escoliose (geralmente toracolombar)</li> <li>. Deformidades do pectus</li> <li>. Dolicostenomelia (extremidades longas)</li> <li>. Aracnodactilia, camptodactilia</li> <li>. Ossificação carpal avançada com ossificação radial e falângica tardia</li> <li>. Metáfise distal do cúbito marcada</li> <li>. Porção posterior do pé valgu/varu, pé valgo, pé boto (talipes e/ou equinovarus)</li> <li>. Displasia do desenvolvimento da anca</li> <li>. Leve protrusão acetabular</li> <li>. Coxa valga e joelho valgum</li> <li>. Fragilidade esquelética e osteoporose</li> </ul>
<b>9.2 Protocolo clínico para pacientes adultos com síndrome de Loeys-Dietz</b>	
Avaliação	<ul style="list-style-type: none"> <li>. ATC basal com reconstrução tridimensional (torácica incluindo pescoço, abdômen e vasos pélvicos)</li> <li>. Ecocardiografia Basal</li> <li>. ARMN basal da vasculatura cerebral</li> <li>. Teste genético</li> <li>. Aconselhamento genético e teste de parentes de primeiro grau ou outros membros da família com suspeita de LDS</li> </ul>

Estratégia médica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Controlo da pressão arterial</li> <li>Losartan (bloqueador do receptor de angiotensina) para inibir o TGF-beta que medeia a dilatação da aorta</li> <li>beta-bloqueadores para minimizar a tensão da parede (dP / dT)</li> </ul>
Indicações cirúrgicas <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Raiz da aorta &gt; 4,0 cm ou em rápida expansão (&gt; 0,5 cm / ano)</li> <li>Aorta torácica descendente &gt; 5,0 cm ou em rápida expansão (&gt; 0,5 cm / ano)</li> <li>Aorta abdominal &gt; 4,0 cm ou em rápida expansão (&gt; 0,5 cm / ano)</li> <li>Expansão rápida de aneurismas periféricos; vaso em consideração vai determinar tamanho absoluto ou taxa de crescimento</li> <li>Aneurismas cerebrais devem ser tratados se: sintomáticos, demonstrarem crescimento no seguimento, ou &gt; 5 mm (tratamento cirúrgico aberto preferido)</li> </ul>
Seguimento	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ressonância magnética cardíaca anual / monitorização da ARMN aórtica (para minimizar a exposição à radiação ao longo da vida), a fim de avaliar a função valvular e toda a árvore arterial do pescoço até a pelve</li> <li>A ATC e a ecocardiografia podem ser usadas em pacientes cuja RMN seja contraindicada ou mal tolerada</li> <li>Imagens de ATC adicionais obtidas conforme necessário para o planeamento cirúrgico em pacientes com diâmetros da aorta próximos ou que atendem aos critérios para intervenção cirúrgica</li> <li>ARMN bi-anual da vasculatura cerebral, se não for detetada nenhuma patologia aneurismática na ARMN inicial com imagens mais frequentes obtidas em pacientes com patologia intracraniana que não atendem aos critérios de intervenção</li> </ul>

<sup>a</sup>Indicações 1 a 4 inalteradas das originalmente recomendadas por Williams et al.(2007)<sup>39</sup>.

A intervenção anterior pode ser considerada com base na decisão informada pelo paciente ou se a história familiar ou individual indicar uma patologia mais agressiva.

ATC - Angiografia por tomografia computadorizada; LDS- Síndrome de Loeys-Dietz; ARMN - Angiografia por ressonância magnética; RMN - Ressonância magnética; TGF-beta - transforming growth factor beta.

Retirado e adaptado de Kalra et al. (2011)<sup>30</sup> e de Williams et al. (2015)<sup>41</sup>.

**Tabela 10** Manifestações comuns da Síndrome de Shprintzen-Goldberg.

Mais de 2/3 dos pacientes relatados	1/3–2/3	10%–1/3
Craniofacial		
Micrognatia Orelhas de implantação baixa com rotação posterior Fissura palpebral inclinada para baixo Palato alto arqueado Dolicocefalia Hipertelorismo Exoftalmia	Orelhas malformadas Craniossinostose Estrabismo Testa proeminentemente alta Hipoplasia maxilar Ptose Órbitas baixas Hidrocefalia	Nariz arrebitado Miopia Perda de condutividade auditiva Fontanela anterior grande Microcefalia
Esquelético		
Aracnodactilia Deformidade do pectus	Camptodactilia Escoliose Hiper mobilidade articular Talipes equinovarus	Contraturas Luxação da cabeça do rádio Joelhos valgus
Radiográfico		
		Anomalias vertebrais Fontanela anterior grande Osteopenia Órbitas baixas Clavículas em gancho Ossos longos curvados Metáfises marcadas Treze pares de costelas
Cardiovascular		
	Prolapso da válvula mitral	Dilatação aórtica
outros		
Hipotonia Atraso no desenvolvimento	Hérnia inguinal Hérnia umbilical	Tecido subcutâneo reduzido Dificuldades de alimentação Pele hiperelástica Apneia obstrutiva Fraqueza da parede abdominal Refluxo gastroesofágico Criptorquidismo

Retirado e adaptado de Robinson et al. (2005)<sup>75</sup>.